

THÉRAPEUTIQUES ANTALGIQUES

médicamenteuses et non médicamenteuses

D^r Thierry Delorme

Département anesthésie réanimation douleur, Institut Curie, 75005 Paris
thierry.delorme@curie.net

OBJECTIFS

ARGUMENTER la stratégie de prise en charge globale d'une douleur aiguë ou chronique chez l'adulte.

PRESCRIRE les thérapeutiques antalgiques médicamenteuses et non médicamenteuses.

ÉVALUER l'efficacité d'un traitement antalgique.

Avant-propos

Aborder le sujet « Thérapeutiques antalgiques médicamenteuses et non médicamenteuses » avec le souci de présenter l'arsenal antalgique et son utilisation en douleur aiguë et chronique revient à traiter une question transversale, dont de nombreux thèmes sont abordés avec précision dans d'autres parties du programme (anesthésiques locaux, médicaments et grossesse, douleur en pédiatrie...). Pour ces situations particulières, le lecteur est renvoyé aux thématiques correspondantes.

Seuls les traitements habituellement utilisés à visée antalgique sont détaillés. Les traitements hors AMM (autorisation de mise sur le marché) ou relevant d'équipes d'experts ne sont pas abordés.

Les contre-indications et précautions d'emploi, qui sont des données accessibles dans de nombreux documents, ne sont pas précisées.

La réflexion sur une stratégie antalgique suppose que l'évaluation initiale de la douleur ait été conduite correctement (item 65). Les notions de douleur aiguë, de douleur chronique, les mécanismes générateurs, les paramètres d'évaluation d'une douleur sont considérés comme maîtrisés.

S'il est possible de décrire une démarche générale de prise en charge des douleurs chroniques, il ne faut pas perdre de vue que

pour une problématique donnée, les standards de prise en charge peuvent parfois différer. Quand de tels standards existent, il faut s'y référer (cf. items du module 11).

Quels que soient les standards ou options de prise en charge, la démarche thérapeutique se doit d'être individualisée, réaliste, expliquée et discutée avec la personne malade (loi du 4 mars 2002).

Thérapeutiques médicamenteuses

Les médicaments antalgiques interfèrent avant tout, mais pas exclusivement, avec la composante sensori-discriminative de la douleur.

Classification des antalgiques

La classification des antalgiques repose à l'heure actuelle :

- sur la distinction entre opiacé et non-opiacé,
- sur les 3 paliers de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Les paliers de l'OMS classent les molécules selon leur pouvoir antalgique croissant (du palier I au palier III).

Toutes les molécules possédant une action antalgique ne font pas partie de cette classification, en particulier les traitements des douleurs neuropathiques. Historiquement, depuis les recommandations initiales de l'OMS (1987), ces traitements font partie des « co-analgésiques ».

Le **tableau 1** résume la classification des « antalgiques », en tenant compte des molécules disponibles ayant cette indication en France (AMM).

Antalgiques non opioïdes (palier I) [tableau 2]

Les antalgiques non opioïdes sont caractérisés par un effet plafond. Au-delà d'une certaine posologie, il n'y a pas d'effet antalgique supplémentaire mais les effets indésirables, ou les risques, augmentent.

Le néfopam a un mécanisme d'action mal connu. Initialement, ce produit a été étudié en tant qu'antidépresseur. Il inhibe la recapture de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine.

Il n'existe que par voie injectable (20 mg/2 mL, IM, IV) ce qui limite son utilisation.

Le **paracétamol** est antalgique et antipyrétique. Le mécanisme de son action antalgique n'est pas élucidé. Des arguments plaident pour un site d'action central (interférence suspectée avec le système sérotoninergique). Il est métabolisé par le foie et éliminé par le rein, et existe sous de nombreuses formes : orales, rectales, injectables.

Il est en général très bien toléré, ce qui en fait un antalgique facilement maniable.

Les **AINS** sont abordés en détail dans un item du module 11.

S'ils sont classés au palier I, les AINS sont très utiles dans les situations de douleur et d'inflammation. Par exemple, dans la douleur cancéreuse, dans la douleur postopératoire, ils sont supérieurs au paracétamol et égaux ou supérieurs aux opioïdes faibles de palier II.

Antalgiques opioïdes

Les opiacés forment une famille de produits qui agissent au niveau des récepteurs du système opioïde endogène.

L'opiacé étalon est la morphine, qui se fixe et active les récepteurs mu (OP3, action prépondérante) delta (OP1) et kappa (OP2). Ce comportement vis-à-vis des récepteurs définit les opiacés agonistes.

Les agonistes purs du palier III se caractérisent par l'absence d'effet plafond. Il n'y a aucune limite théorique à leur posologie, et l'augmentation des doses se traduit par une majoration de l'antalgie.

Les agonistes partiels antagonistes (buprénorphine) n'activent les récepteurs mu que de façon partielle tout en antagonisant les récepteurs kappa. Ceci limite leur efficacité (effet plafond) et contre-indique leur coprescription avec les agonistes purs.

Les agonistes antagonistes (nalbuphine) activent les récepteurs kappa et antagonisent les récepteurs mu : ils diminuent l'effet des agonistes purs donnés simultanément. Leur efficacité est également plafonnée.

Les opiacés sont métabolisés par le foie et éliminés par le rein. Certains métabolites sont actifs avec un profil pharmacologique différent de la molécule mère.

L'élimination (produit + métabolites) est urinaire.

Les principales caractéristiques des opiacés sont résumées dans le **tableau 3**.

Les dosages inférieurs à 30 mg de codéine ou équivalent (extrait d'opium...) ne sont pas considérés comme palier II de l'OMS et ne sont pas abordés.

1. Opioïdes faibles (palier II)

La **codéine** et la **dihydrocodéine** ont des propriétés antalgiques qui sont liées à leur biotransformation en morphine par oxydation enzymatique. Pour 10 % de la population, cette enzyme est

TABLÉAU 1

Molécules antalgiques disponibles en France (avec cette indication) Classification selon palier OMS et propriétés

Palier OMS	Propriétés	Famille ou molécule	Mode d'action
Palier I	Non opiacé Antalgiques purs	Nefopam	Central
	Non opiacé Antalgiques antipyrétiques	Paracétamol	Central
	Non opiacé Antalgiques antipyrétiques anti-inflammatoires	Aspirine AINS (dont anti Cox2)	Périphérique
Palier II	Opiacés faibles Agonistes	Codéine Dihydrocodéine Dextropropoxyphène* Tramadol	Central
Palier III	Opiacés forts Agonistes	Morphine Fentanyl Hydromorphone Oxycodone Péthidine Méthadone	Central
	Opiacés forts Agoniste partiel-agoniste	Buprénorphine	Central
	Opiacés forts Agoniste-antagoniste	Nalbuphine	Central

* En cours de retrait du marché.

absente (anomalie génétique, facteurs ethniques), ce qui peut expliquer l'inefficacité du produit.

La demi-vie d'élimination de la codéine est de 3 heures. L'élimination est essentiellement urinaire (80 % de la dose).

La codéine seule n'est pas disponible, la posologie efficace est donnée à titre indicatif dans le **tableau 3**. Il existe un effet additif de l'association avec les AINS ou le paracétamol.

La codéine est disponible en association avec le paracétamol dans des préparations dosées respectivement entre 20/400 mg et 50/600 mg. Dans ces formulations, l'escalade de dose est limitée par le paracétamol. Pour les experts de l'OMS, le meilleur ratio correspond aux associations permettant les doses par prise suivantes : paracétamol 650 à 1 000 mg + codéine 30 à 60 mg.

La codéine est également commercialisée non associée, sous forme de dihydrocodéine à libération prolongée. Métabolisée par le foie comme la codéine, sa demi-vie d'élimination est de 4 heures. Un comprimé à 60 mg serait équiantalgique à 120 mg de codéine.

La codéine partage les effets secondaires des opioïdes. La constipation doit être prévenue systématiquement. Somnolence, nausées, états vertigineux sont moins fréquents.

Le tramadol est un antalgique principalement central au mode d'action original. L'effet antalgique serait dû à une activité opioïde agoniste mu préférentielle, associée à un effet monoaminergique central par inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Après administration orale, la biodisponibilité moyenne est comprise entre 70 et 90 %.

Il est métabolisé par le foie (90 %). Un métabolite, O-déméthylé, possède un effet antalgique 2 à 4 fois supérieur. L'apparition de ce métabolite nécessite l'action du CYP2D6, pour lequel il existe un polymorphisme génétique (réponse clinique variable).

En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, la demi-vie plasmatique peut être doublée, de même que chez le sujet âgé de plus de 75 ans.

Après administration orale toutes les 4 à 6 h, l'état d'équilibre est atteint en 36 heures environ. La demi-vie d'élimination est de 5 à 7 heures.

En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, il est préconisé d'espacer le temps entre 2 prises (doubler l'intervalle de temps).

Le tramadol est commercialisé sous forme de chlorhydrate *per os* (libération immédiate ou libération prolongée) ou injectable (**tableau 3**).

Il existe un effet additif avec le paracétamol ; une présentation associant de faibles posologies, tramadol (37,5 mg) + paracétamol (325 mg) a fait la preuve de son efficacité.

2. Opioïdes forts (palier III)

Les agonistes du palier III sont les antalgiques les plus puissants à notre disposition. Aucun n'a fait la preuve de sa supériorité en termes d'efficacité/effets indésirables.

La morphine a une biodisponibilité par voie orale de 20 à 40 % (effet premier passage hépatique).

TABLEAU 2	Antalgiques non opioïdes (palier I)	
	Nefopam	Paracétamol
Posologie par prise	20 mg	1 000 mg (quelle que soit la voie d'administration)
Délai d'action	30 min	30 min (voie : iv- orale effervescent) à 60 min
Durée d'action	4 à 6 h	4 à 6 h
Dose maximale par 24 heures	120 mg	4 g (AMM) 6 g (recom. OMS) [chez l'insuffisant rénal sévère (clairance 10 mL/min) : 500 mg/8 heures]
EI	(effets anticholinergiques indépendants de l'antalgie)	Hépatotoxicité si surdosage : 10 g en 1 prise (antidote = N Acétyl-Cystéine)

Pour les formes orales à libération « immédiate », le pic plasmatique est obtenu en 30 à 60 min environ, la demi-vie plasmatique est de 2 à 6 heures et les concentrations permettent le maintien de l'efficacité pendant 4 heures.

La glucurono-conjugaison est la voie métabolique principale et conduit à la formation d'un dérivé 3 glucurono-conjugué (M3G) et d'un dérivé 6 (M6G).

La M3G est majoritaire et est actuellement considérée comme inactive.

La M6G a une activité agoniste plus puissante que la morphine et possède une demi-vie plasmatique d'environ 5 heures.

L'élimination de la morphine et des métabolites est urinaire. La M6G s'accumule en cas d'insuffisance rénale (demi-vie augmentée à 50 h), aboutissant à des surdosages.

Elle est prescrite en comprimés ou gélules de sulfate de morphine à libération immédiate (LI), en comprimés ou gélules de sulfate de morphine à libération prolongée (LP) ou encore en solution de chlorhydrate de morphine (préparations magistrales ou commercialisées). Le terme LI est employé pour bien faire la distinction avec les formes LP (**tableau 3**).

Le fentanyl est métabolisé par le foie, il n'existe pas de métabolite actif. L'élimination se fait par voie rénale (moins de 10 % sous forme inchangée) et fécale (environ 10 % sous forme de métabolites). Il est très liposoluble, ce qui permet un passage transcutané ou transmuqueux, et est commercialisé en France sous 2 formes galéniques.

TABLEAU 3

Antalgiques opioïdes, indications et paramètres pharmacologiques utiles en pratique

Molécule	AMM	Posologie par prise	Délai d'action	Durée d'action	Plafond ?	Recul nécessaire avant modification du traitement de fond
Codéine orale	Douleur modérée à intense	30-120 mg	1 h	4-6 h	AMM : 180 mg/j OMS : 720 mg/j	24 h
Dihydrocodéine orale LP	Douleur d'intensité modérée	60 mg	2 h	12 h	AMM : 120 mg /j	24-48 h
Tramadol oral LI Tramadol oral LP Tramadol IV	Douleur modérée à intense	50-100 mg 50-200 mg 50-100 mg	1 h ? (> 2 h) ? (< 1 h)	6 h 12 h 6 h	AMM : 400 mg <i>per os</i> 600 mg IV/j	36-48 h
Morphine orale LI Morphine orale LP Morphine SC Morphine IV	Douleur intense ou rebelle aux antalgiques de moindre puissance	Titration	45 min 2-3 h 30-45 min 5-10 min	4 h 12 h 4 h 4 h	Non	24 h 24-48 h 24 h 24 h
Fentanyl TTS	Douleurs cancéreuses intenses, chroniques, stables	Titration	12-16 h	72 h	Non	3-6 j
Fentanyl transmuqueux	Accès douloureux lorsque la douleur cancéreuse de fond est contrôlée	Titration	Variable selon produits	2 h	Voir stratégie de traitement des accès douloureux du cancer	—
Hydromorphone orale LP	Douleur cancéreuse résistance/intolérance morphine	Titration	?	12 h	Non	24-48 h
Oxycodone orale LI Oxycodone orale LP	Douleurs cancéreuses intenses/rebelles aux antalgiques de moindre puissance	Titration Titration	1 h 1 h	4 h 12 h	Non Non	24 h
Oxycodone injectable IV, SC		Titration	IV 10 min SC 30-45 min	4 h	Non	24 h
Péthidine IV	Douleur intense ou rebelle aux antalgiques de moindre puissance	Titration	10 min	3-5 h	Risque convulsif > 800 mg/j	24 h
Buprénorphine SL	Douleur intense	0,2 à 1 mg (titration)	15-60 min	6-9 h	3 – 5 mg /j	24-48 h
Nalbuphine IV	Douleur intense ou rebelle aux antalgiques de moindre puissance	Titration	2-3 min	3-6 h	Oui : 160 mg/j	24-48 h

LI : libération immédiate ; LP : libération prolongée ; TTS : dispositif transdermique ; OTFC : voie transmuqueuse.



Thérapeutiques antalgiques, médicamenteuses
et non médicamenteuses

POINTS FORTS À RETENIR

- ➊ La prise en charge découle de l'évaluation.
- ➋ Différencier douleur aiguë « lésionnelle »/douleur chronique « maladie ».
- ➌ Savoir décrire les objectifs du traitement antalgique : douleur aiguë, douleur chronique cancéreuse, douleur chronique non cancéreuse.
- ➍ Les règles d'utilisation des antalgiques (OMS).
- ➎ Les paramètres pharmacologiques du paracétamol et des opiacés.
- ➏ Savoir décrire la titration morphinique : IV en urgence, *per os*.
- ➐ Connaître les indications/contre-indications de la morphine dans les douleurs chroniques non cancéreuses (recommandations de Limoges).
- ➑ Savoir décrire le traitement douleur neuropathique par les tricycliques.
- ➒ Savoir décrire le traitement d'un surdosage morphinique.

Le patch dermique autocollant (voie transcutanée-TTS) permet une délivrance systémique continue pendant 72 heures. Le débit est exprimé en microgrammes/heure. Le fentanyl est absorbé de façon relativement constante. Une modification des conditions cutanées (source externe de chaleur, hyperthermie) peut accroître l'absorption, jusqu'à + 30 %. Le changement de patch se fait sur un emplacement cutané différent à chaque pose.

La cinétique semble être peu modifiée par l'insuffisance rénale et par l'épuration extrarénale. La peau joue le rôle de réservoir.

Les concentrations plasmatiques après application initiale augmentent progressivement et atteignent un plateau entre 24 et 72 heures. L'augmentation de la posologie se fait après une ou deux applications de 72 heures.

Après retrait du patch, la concentration plasmatique diminue de 50 % environ sur une période de 13 à 22 heures.

Il faut tenir compte de ces cinétiques particulières : traitement antalgique complémentaire à l'initiation ou lors de majoration de posologie, intervalle libre d'au moins 12 heures lors de l'arrêt du patch et changement d'opiacé.

Cette forme n'est pas adaptée aux douleurs instables.

Le fentanyl existe également par voie transmuqueuse sous de nombreuses formes (sublinguale, transjugale, intrabuccale, nasale...). L'AMM réserve l'indication au traitement des accès douloureux paroxystiques, c'est-à-dire pour des patients dont la douleur de fond est soulagée par un traitement de fond de palier III. Toutes ces formes nécessitent une titration de la dose efficace (et tolérée) pour traiter l'accès douloureux. Ces formes ne sont pas équivalentes, et le passage d'une forme à une autre y compris par exemple sublinguale vers intrabuccal, nécessite de retirer depuis la dose la plus faible.

L'hydromorphone est un dérivé semi-synthétique de la morphine.

Bien qu'il n'ait pas été mis en évidence d'activité pharmacologique des métabolites, la surveillance de la fonction rénale reste nécessaire en cas d'effets indésirables.

L'excrétion se fait surtout par voie urinaire sous forme métabolisée (94 %). Ce produit est commercialisé en France sous forme orale LP.

L'oxycodone : après absorption orale, le premier passage hépatique est faible et la biodisponibilité est de 60 à 87 %. Elle est métabolisée au niveau hépatique en noroxycodone (inactif) et oxymorphone (actif mais produit en quantité négligeable). Il est admis que son action ne s'explique pas par les métabolites. L'oxycodone et ses métabolites sont éliminés principalement par le rein.

Elle est commercialisée en France sous forme injectable, forme orale LP (durée d'action 12 h [T max = 2,6 h ; T 1/2 = 8 h] et une forme orale LI (durée d'action 4 h [T max = 30 min ; T 1/2 = 3 h]).

Pour ces deux formes, l'équilibre plasmatique en prise répétée est atteint en 24 heures.

Il n'existe pas de données publiées dans les situations d'insuffisance rénale ou hépatique modérée qui permettent sans arrière-pensée de recommander l'utilisation d'emblée de la forme LP.

L'utilisation d'une forme LP est contre-indiquée en situation d'insuffisance rénale ou hépatique sévère.

Les autres morphiniques de palier III sont :

- la méthadone : c'est un agoniste pur de palier III. En France, son utilisation à visée antalgique est réservée aux équipes spécialisées dans le cadre de la prise en charge de douleurs rebelles, en situation palliative avancée, chez l'adulte (Afssaps juin 2010) ;
- la nalbuphine et la buprénorphine ne sont pratiquement plus utilisées à visée antalgique en raison de l'effet plafond et de leur incompatibilité avec les agonistes purs.

Ces produits diminuent l'action des agonistes purs pendant quelques heures (selon demi-vie).

La buprénorphine administrée après un agoniste pur risque de précipiter un syndrome de sevrage.

3. Initier un traitement par morphine

Il n'existe pas de moyen de déterminer la posologie de morphine qui sera efficace (et bien tolérée) pour traiter une douleur intense ou un échec du palier II.

Le processus de recherche de la posologie efficace s'appelle la titration. Ceci est vrai pour tous les agonistes du palier III.

Les deux schémas détaillés ci-dessous concernent des patients naïfs d'opioïdes forts (**encadré 1**).

4. Changer de morphinique ou de voie d'administration

Les changements de voie d'administration (morphine) ou le passage d'un opioïde de palier III à un autre doivent respecter les conditions suivantes :

- un délai qui correspond à la durée d'action du produit initial, au délai d'action du nouveau produit ;
- aux équivalences d'analgésie entre les voies : 1 mg voie orale = 1/2 mg voie sous-cutanée = 1/3 mg IV ;
- les rapports d'équi-analgésie entre les produits (cf. Vidal, SOR).

Il est possible de diminuer volontairement le dosage du nouveau traitement de 10 à 30 % dans la mesure où des interdoses peuvent être prescrites (privilégier la sécurité).

Ces changements de voie ou de produit sont indiqués en cas d'échec du traitement.

5. Effets indésirables des opiacés

Les opioïdes partagent es mêmes effets indésirables, même s'ils sont plus marqués avec les molécules du palier III.

S'ils sont marqués et mal contrôlés, c'est la principale cause d'« échec » des traitements du palier III. En limitant l'escalade de posologie, ils empêchent d'obtenir le dosage efficace.

Il existe une grande variabilité inter- et intra-individuelle vis-à-vis de ces effets secondaires.

En pratique, si un opiacé est mal toléré par un patient, il est impossible de prédire les effets indésirables lors d'un changement de produit (rotation) ou de voie d'administration (avec le même morphinique).

Il n'existe pas de données permettant de différencier, au palier III, une molécule qui entraînerait moins d'effets indésirables. Seule la constipation semble moins marquée avec le fentanyl transcutané.

Mis à part la constipation, les autres effets tendent à disparaître dans les premiers jours ou les premières semaines du traitement.

Les principaux effets indésirables doivent être expliqués et prévenus (traitements correcteurs). Il n'existe pas de données de médecine factuelle concernant l'efficacité ou le choix des traitements correcteurs.

Quand la douleur est bien contrôlée, il suffit parfois de diminuer le traitement de fond pour résoudre le problème.

Les principaux effets indésirables de la morphine sont :

- la constipation : elle concerne plus de 90 % des patients et doit être prévenue par des mesures hygiéno-diététiques et des traitements anticonstipants ;
- les nausées/vomissements : ils concernent environ 20 % à 40 % des patients ;

1. Titration

Titration morphine par voie orale (douleur cancéreuse)

J1 – Initiation du traitement

- ▶ Dose de départ recommandée : 60 mg/j (adulte). Cette dose est répartie de façon à couvrir les 24 heures soit : 10 mg/4 h avec morphine LI ou 30 mg/12 h avec morphine LP.
- ▶ Si la douleur reste mal soulagée, possibilité de compléter avec interdose de morphine orale LI toutes les heures si nécessaire (en l'absence d'effet indésirable).
- ▶ La posologie des interdoses est calculée en fonction de la dose journalière : 10 % à 1/6 (soit 5 mg à 10 mg par prise).
- ▶ S'il n'existe pas de soulagement (même partiel) après 4 interdoses en 4 h, une réévaluation médicale est nécessaire.

2-J3 – Évaluation et adaptation des posologies

- ▶ Si le traitement n'est pas efficace, et s'il n'existe pas d'effet secondaire limitant.
- ▶ La dose totale quotidienne des 24 dernières heures (dose de départ + somme des

interdoses des 24 heures) est calculée et prescrite en systématique pour couvrir les 24 heures (sous forme LP).

- ▶ La posologie des interdoses est recalculée, elles sont autorisées toutes les heures si nécessaire (v. supra).
- ▶ Si le traitement est efficace sans effet secondaire : le traitement de fond correspond à la dose totale des 24 dernières heures. Les interdoses sont utilisées pour gérer les accès douloureux.
- ▶ Si le traitement est non efficace et/ou mal toléré : il faut envisager de changer de voie d'administration ou de changer d'opioïde fort.

Évaluation ultérieure

Répéter le processus toutes les 24-48 heures tant que le résultat n'est pas satisfaisant (antalgie sans effets secondaires gênants).

Pour les patients fragiles

- Si grand âge, insuffisance rénale, hépatique...), il est recommandé :
- ▶ de commencer à une demi-dose (ou moins), soit 30 mg/j au maximum,

- ▶ d'utiliser uniquement les formes LI dans les 3 premiers jours,
- ▶ d'espacer les prises en fonction de la clinique.

Titration morphine par voie IV (douleur aiguë, en situation d'urgence)

Le schéma classiquement utilisé est le suivant.

- ▶ Dose initiale : 0,05 mg/kg de morphine IV bolus.
- ▶ Dose supplémentaire de 1 à 4 mg (2 mg en moyenne) toutes les 5 minutes et ce tant que :
 - EVA ≥ 4 ;
 - ET sédation absente (score échelle Ramsay ≤ 2) ;
 - ET fréquence respiratoire ≥ 12 /min,
 - ET SaO₂ > 95 % (ou diminution de moins de 3 % de la SaO₂ initiale) ;
 - ET hémodynamique stable.
- ▶ Pour certaines équipes, 20 mg en dose cumulée fait interrompre la titration.

- la somnolence : présente en début de traitement ou lors de la majoration des posologies, elle concerne environ 20 % des patients, surtout s'il existe une dette de sommeil (insomnies liées à la douleur) ;
- les troubles neuro-psychiques : ils sont rares en début de traitement (< 1 %). En situation palliative, 10 à 50 % des patients peuvent être concernés, il s'agit souvent d'une problématique multifactorielle « décompensée » par l'addition de morphine (troubles métaboliques, médication psychotropes multiples, métastases cérébrales...). Il est possible d'observer des troubles cognitifs (conscience, orientation, mémorisation, attention), des troubles du comportement (anxiété ou agitation), des troubles de la perception (hallucinations, phénomènes oniriques) ou des troubles de l'humeur : dépression, exaltation.

Les effets indésirables rares de la morphine sont :

- la dépression respiratoire : elle est exceptionnelle. La douleur est l'antagoniste de l'action de la morphine au niveau des centres respiratoires ;
- la dysurie : il faut y faire attention, en particulier en cas d'obstacle vésical et surveiller l'apparition d'un globe urinaire (agitation, douleur) ;

Conduite automobile : même si le traitement opiacé est bien toléré (paliers II et III) en cas d'accident, le patient peut tomber sous le coup de la loi 3 février 2003 : « Conduite sous influence de stupéfiant ».

6. Surdosage morphinique (encadré 2)

La présence d'effet secondaire n'est pas synonyme de surdosage. Il est prouvé que les risques de surdosage sont faibles chez un malade atteint de douleurs cancéreuses, régulièrement suivi et évalué, recevant des morphiniques de palier III de façon continue et au long cours.

Il existe un risque en cas de :

- non-respect des règles d'adaptation des posologies ;
- trouble métabolique sévère, insuffisance rénale ou hépatique méconnue ;
- surdosage accidentel ;
- « disparition » de la douleur traitée par traitement de fond de palier III sans baisse des posologies ;
- douleur instable traitée d'emblée par morphine (ou palier III) en continu.

Le surdosage en opioïdes est caractérisé principalement par une somnolence croissante. Le tableau associe successivement : somnolence, coma, bradypnée, arrêt respiratoire ± collapsus et hypothermie.

Le myosis est un signe d'imprégnation morphinique MAIS pas un signe de surdosage.

7. Tolérance et dépendance

La tolérance ou accoutumance (perte d'efficacité avec nécessité de majorer les posologies) et la dépendance physique ne posent pas de problème particulier chez les malades traités par morphine pour une douleur cancéreuse.

La dépendance physique nécessite d'assurer la continuité de la prescription. L'arrêt brutal du traitement fait courir le risque

2. Surdosage morphinique : conduite à tenir

Naloxone est indiquée en cas de fréquence respiratoire < 8/min.

Le traitement de la dépression respiratoire sévère est assuré par :

- ▶ arrêt de l'opioïde ;
- ▶ stimulation du malade, oxygénothérapie ;
- ▶ injection de naloxone (durée d'action de 30 min par voie IV et de 2 à 3 h par voie sous-cutanée) :
 - préparation d'une ampoule à 1 mL, soit 0,4 mg, ramené à 10 mL de NaCl ou glucosé 5 %,
 - injection iv de 1 mL (0,04 mg) toutes les 2 min jusqu'à récupération d'une fréquence respiratoire > 10/min (l'objectif est la disparition de la dépression respiratoire mais pas de l'antalgie),
 - perfusion de 2 ampoules dans 250 mL sur 3 à 4 heures à renouveler selon la fréquence respiratoire et en tenant compte de la durée d'élimination de la molécule ayant entraîné le surdosage.

Dans les autres situations, proposer une « fenêtre thérapeutique » adaptée à la demi-vie d'action et à l'intensité des symptômes.

d'un syndrome de sevrage. L'arrêt d'un traitement morphinique fort est progressif :

- diminution de 30 à 50 % tous les jours (à adapter selon la situation clinique) ;
- dès que la posologie quotidienne correspond à un traitement de palier II (< 60 mg morphine orale), il est possible de prendre le relais avec d'autres molécules.

La dépendance psychique (toxicomanie induite) est exceptionnelle chez les malades cancéreux traités au long cours par des opioïdes ou lors des traitements de courte durée (douleur aiguë).

La problématique (accoutumance, dépendance psychique) reste entière pour l'utilisation au long cours de la morphine pour les douleurs non cancéreuses. Ceci explique la « sélection » préalable des patients.

8. Règles de prescription des morphiniques du palier III

En ville, les prescriptions d'opioïdes doivent être rédigées en toutes lettres sur des ordonnances sécurisées.

Toutes les formes orales de morphine et la plupart des opioïdes peuvent être prescrits pour une période maximale de 28 jours.

Pour les formes injectables, la prescription est limitée à 7 jours ou à 28 jours en cas d'utilisation par un « système actif de perfusion ».

En cas de vol ou de perte d'ordonnances sécurisées, il faut faire une déclaration au conseil départemental de l'Ordre, à l'Inspection régionale de la pharmacie ainsi qu'au commissariat de police ou à la gendarmerie du lieu d'exercice.

Co-antalgiques

Il sont le plus souvent utilisés en association aux antalgiques (exception : traitement de douleurs neuropathiques « pures »).

1. Traitement des douleurs neuropathiques

Certains traitements ont fait la preuve de leur efficacité dans un ou plusieurs modèles cliniques de douleur neuropathique chronique. L'efficacité de ces traitements est modérée dans l'ensemble et globalement similaire pour la plupart des étiologies sauf peut-être des neuropathies du VIH et radiculopathies chroniques.

Le choix du type de traitement ne dépend pas de l'intensité des douleurs (mais l'intensité ou le retentissement sont pris en compte dans la décision ou non de proposer un traitement par voie générale). Le choix repose sur l'efficacité la mieux établie, le meilleur rapport bénéfices/sécurité, une éventuelle action conjointe sur les comorbidités (anxiété, dépression, troubles du sommeil) et d'éventuels critères économiques (SFETD 2010).

Il est possible de distinguer les traitements dont l'efficacité est démontrée avec un haut niveau de preuve :

- établi dans plusieurs étiologies : antidépresseurs tricycliques, prégabaline/gabapentine, opioïdes forts (oxycodone, morphine, méthadone) ;
- établi dans un nombre restreint d'étiologies : duloxétine, venlafaxine retard, tramadol, emplâtres de lidocaïne (réserve hospitalière ; indication : douleurs post-zostériennes) ;
- avec un niveau de preuve intermédiaire : maprotiline, valproate de sodium, capsaïcine topique.

Les règles de prescription sont les suivantes (voir également **tableau 4**) :

- monothérapie en première intention ;
- titration par palier (sauf traitements topiques) ;
- évaluation régulière efficacité/effets indésirables. Première évaluation au cours du premier mois ;
- titration jusqu'à l'efficacité ou dose maximale tolérée (ou maximale efficacité) ;
- en cas d'échec ou de mauvaise tolérance, proposer une molécule à mode d'action différent ;
- en cas de succès partiel, discuter l'association avec traitement de mode d'action différent ;
- un traitement efficace doit être poursuivi plusieurs mois (au moins 6 mois si douleur chronique) avant de discuter la baisse par palier à la recherche de la dose minimale efficace ;
- prendre l'avis d'une structure douleur en cas de nécessité de soulagement urgent, échec de plusieurs classes thérapeutiques, efficacité modeste, litiges, problématique psychologique, socioprofessionnelle intriquée.

2. Autres traitements

Les corticoïdes n'ont pas d'action antalgique propre. En agissant sur l'inflammation qui sensibilise les nocicepteurs, en levant des compressions, ils contribuent de manière indirecte au soulagement.

Les antidépresseurs ou anxiolytiques utilisés dans ces indications peuvent contribuer au soulagement en contrôlant la dépression et l'anxiété qui interfèrent avec la douleur.

Les bisphosphonates utilisés en cancérologie en prévention des événements osseux des myélomes et métastases osseuses de

certaines cancers ont une action antalgique sur la douleur osseuse : très utiles en utilisation chronique, leur impact est modéré à court terme (avant J15).

Association de molécules à visée antalgique

Certaines associations médicamenteuses possèdent une action antalgique supérieure à l'effet de la plus efficace de ces molécules : AINS + opiacés / P + opiacés / AINS + P + opiacés (une association palier II + palier I est considérée comme un traitement de palier II) pour les douleurs nociceptives.

Pour les traitements du palier III, il est habituel d'associer un traitement de fond, couvrant les 24 h, par forme LP et des prises de secours sous forme LI (interdose) pour les accès douloureux.

À un palier (OMS) donné, il est déconseillé d'associer des traitements de la même famille et de galénique (type de libération) identique.

Thérapies non médicamenteuses

Thérapeutiques physiques

1. Techniques physiothérapiques

De nombreuses techniques à visée antalgique utilisent des agents physiques. Le **tableau 5** résume les conditions d'utilisation, l'effet supposé et l'indication habituelle de ces techniques. Elles sont surtout utilisées pour des douleurs aiguës.

La neurostimulation électrique transcutanée (TENS) est très utile dans les douleurs neuropathiques localisées (tronc, racine). Elle s'utilise en appliquant les électrodes « *loco dolenti* » ou sur le trajet du métamère douloureux. Lorsque la prescription est réalisée par une consultation d'évaluation et de traitement de la douleur, la location des appareils portables est remboursée.

2. Acupuncture

L'effet antalgique de l'acupuncture s'observe en utilisant les pratiques traditionnelles chinoises (aiguilles placées et stimulées manuellement) ou par la mise en place d'aiguilles électrostimulées au voisinage de branches nerveuses cutanées ou musculaires.

Ces stimulations dans la région segmentaire correspondant à la douleur activeraient les systèmes inhibiteurs (descendants +++). L'action antalgique apparaît en 30 min (annulée par la naloxone) et persiste parfois des jours ou des semaines après la séance. L'acupuncture peut être utilisée en douleur aiguë ou chronique. L'utilité éventuelle et la place de cette technique sont précisées, pathologie par pathologie, dans de nombreuses recommandations pour la pratique clinique.

3. Masso-kinésithérapie

Massages : il existe différentes techniques selon qu'un muscle, une articulation, un tendon est concerné(e). L'action antalgique résulterait de la mise en jeu de contrôles inhibiteurs segmentaires (action sur fibres sensibles de gros calibre), d'un effet myorelaxant, d'un effet thermique.

Ces techniques passives sont utiles pour les douleurs aiguës. Dans certaines circonstances, elles sont inutiles, exposent au

TABLEAU 4

**Traitement des douleurs neuropathiques, utilisables selon AMM
(douleur neuropathique, algie rebelle, douleur post-zostérienne*)**

Molécule	Posologie de départ	Paliers de majoration	Intervalle entre les paliers	Posologie habituellement efficace	Recommandé en première intention
Amitriptyline Imipramine Clomipramine	10-25 mg/j	5 mg (sujet âgé) à 25 mg	7 j	75-150 mg/j 1 à 2 prises	Oui
Gabapentine	100 mg (sujet âgé) à 300 mg soir	100 (sujet âgé) à 300 mg	3-7 j	1 200-3 600 mg/j 3 prises	Oui
Prégabaline	25 mg (sujet âgé) à 75-150 mg	25 (sujet âgé) à 75 mg	7 j	300-600 mg/j 2 prises	Oui
Tramadol	50 à 100 mg	50-100 mg	3 jours et +	200-400 mg/j	Oui si douleur nociceptive associée
Opioides forts	Titration : cf. antalgiques de palier III dans les douleurs non cancéreuses			Variable	Non après échecs des autres traitements, sauf si douleur cancéreuse
Duloxétine	30-60 mg/j	30-60 mg	? (7 à 15 j)	60-120 mg/j 1 à 2 prises	Oui si neuropathie diabétique
Emplâtre lidocaïne	1 à 3/j laissés 12 h/24 h	—	—	—	Oui si neuropathie diabétique ou contre-indication à un traitement général et allodynie

TABLEAU 5

Techniques de physiothérapie (caractéristiques résumées)

Technique	Paramètre d'utilisation	Nature de l'effet	Indications habituelles	Mise en jeu contrôles inhibiteurs segmentaires
Cryothérapie (froid)	Environ 0 °C	Bloc nerveux anesthésique	Douleur superficielle tendons articulation	?
Thermothérapie (chaleur)	< 40 °C	Relâchement musculaire	Douleur musculaire	?
Vibrothérapie (vibration mécanique)	70-120 Hz (0,5 mm amplitude)	Activation fibres proprioceptives musculaires	Douleur tendineuse et musculaire	Oui
Ultrasons (vibration mécanique)	1-3 MHz	Effet thermique	Douleur tendineuse et ligamentaire	Non
TENS Impulsions électriques	50-100 Hz 5-15 mA	Activation fibres sensitives gros calibre	Douleur neuropathique localisée	Oui

risque de dépendance vis-à-vis du thérapeute, favoriseraient le risque de passage à la chronicité en participant à une médicalisation excessive.

Kinésithérapie : ce terme regroupe un ensemble de techniques actives. Sauf contre-indication à la mobilisation, les douleurs s'accompagnant de limitation physique locale ou régionale (contracture, raideur...) doivent bénéficier d'une réactivation physique.

L'objectif de cette prise en charge est de lutter (a) contre les limitations fonctionnelles et les limitations d'activité (b) contre le déconditionnement physique et l'idée selon laquelle mouvement = douleur.

Cette thérapie consiste en la pratique d'exercices physiques à réaliser seul ou sous la direction d'un kinésithérapeute : mobilisations articulaires/musculaires passives puis actives, étirements passifs puis actifs, renforcement musculaire par contractions isométriques et/ou dynamiques, rééducation posturale et dynamique.

Ces exercices sont ciblés selon la règle de la non-douleur (pas de majoration de la douleur de fond par les exercices) et en ajustant progressivement le type, le volume et le rythme des exercices.

Ces techniques sont fondamentales pour limiter l'apparition du cercle vicieux douleur/inactivité qui fait le lit de la douleur chronique, ou dans la prise en charge de certaines douleurs chroniques rebelles.

4. Appareillages

Certaines douleurs d'origine mécanique ou inflammatoire peuvent être prévenues ou soulagées par des appareillages orthopédiques :

- orthèses externes rigides : immobilisation stricte d'une fracture, ou après luxation ou entorse grave ou encore dans le cas d'un rhumatisme inflammatoire des mains et des poignets (mise au repos) ;
- orthèses externes souples : *strapping* (renforcement), ceinture de maintien lombaire (rappel proprioceptif) ;

- cannes simples ou doubles : décharge d'appui des membres inférieurs ;
- prothèse de membre amputé : effet de stimulation tactile et proprioceptive du moignon avec mise en jeu du contrôle inhibiteur segmentaire de la douleur (contre stimulation).

Thérapeutiques à visée psychologique

1. Psychothérapies

L'indication doit être validée par un psychiatre ou psychologue dans le cadre d'une évaluation pluridisciplinaire. Ces techniques ne seront pas détaillées.

L'objectif dépend de l'évaluation initiale : prise en charge d'une pathologie psychiatrique révélée par une douleur psychogène, prise en charge en thérapie familiale d'un problème de couple modulant une douleur existante...

2. Thérapies cognitives et comportementales (TCC)

Elles représentent un ensemble de techniques issues du champ de la psychologie expérimentale. Elles sont fréquemment utilisées dans la prise en charge des douleurs chroniques rebelles.

Il existe des modèles explicatifs permettant d'interpréter la douleur chronique comme la résultante (au moins en partie) de pensées ou comportements inadaptés, appris ou entretenus (conditionnement) au cours de l'évolution de la douleur.

La modification de la représentation de la douleur, l'acquisition de comportements plus adaptés pour faire face à la douleur, peuvent améliorer l'intensité douloureuse, les incapacités, le handicap, la qualité de vie (résultats d'essais cliniques).

Les thérapies cognitives et comportementales visent à :

- aider le patient à mieux contrôler la douleur et son retentissement (physique et psychologique) ;
- impliquer activement le patient dans l'analyse de sa situation et l'acquisition de nouvelles compétences.

Qu'est-ce qui peut tomber à l'examen ?

En l'absence d'annales spécifiques relatives à ce sujet, il est difficile de dégager des indications.

Les problématiques abordées par la question sont très transversales et peuvent se retrouver dans de nombreux cas cliniques :

- la douleur aiguë ou chronique concerne plus de 30 % de l'activité médicale : penser à aborder le sujet dans tout cas clinique où le patient est ou peut être douloureux ;
- quand un traitement à visée antalgique

peut être proposé, penser à justifier le choix à partir des paramètres de l'évaluation présents dans l'énoncé ;

- douleur par excès de nociception : antalgique,
- choix de l'antalgique : selon l'intensité douloureuse (paliers OMS),
- échec du traitement X palier Y : indication à changer de palier (en référence à la stratégie OMS) ;

– lors de la prescription d'un traitement antalgique, préciser :

- traitement par X,
- posologie par prise,
- rythme/intervalle entre les prises ;
- concernant les douleurs aiguës ou les douleurs cancéreuses, ne pas oublier la prise en charge spécifique de la lésion causale ;
- ne pas oublier, pour les douleurs chroniques, de faire apparaître la prise en charge du « bio » du « psycho » du « social ».

Stratégie de prise en charge d'une douleur aiguë

Paramètres d'évaluation

Le suivi de l'intensité douloureuse est un paramètre fondamental.

Il existe une corrélation entre les scores d'échelle visuelle analogique (EVA) ou numérique (EN) et le retentissement de la douleur permettant de définir des niveaux de douleur :

- EVA = 0 : absence de douleur ;
- EVA < 4 : douleur faible ;
- $4 \leq \text{EVA} \leq 6$: douleur modérée ;
- EVA > 6 : douleur intense.

Une diminution de 2 points (échelle 0 à 10) sur EVA ou EN correspond à la perception d'un changement clinique pour les patients (réponse partielle).

En situation d'urgence, l'objectif est d'obtenir une douleur faible (en l'absence d'effet indésirable). L'évaluation concerne la douleur à l'instant présent sans forcément préjuger de la capacité à se mobiliser, à mener une vie normale.

Dans les autres situations, quand la durée attendue de la douleur est de plusieurs jours, l'objectif optimal peut se définir ainsi : sommeil respecté, douleur habituelle au repos d'intensité faible, mouvements, activités habituelles possibles (en l'absence de contre-indication au mouvement), avec effets secondaires absents ou minimes.

Douleur par excès de nociception

Les douleurs par excès de nociception représentent l'écrasante majorité des douleurs aiguës.

Ce modèle correspond à celui de la douleur lésionnelle. L'évolution habituelle se fait vers la guérison (spontanée ou par traitement) de la lésion.

S'il existe, comme dans toute douleur, une problématique psycho-sociale, l'essentiel de la prise en charge antalgique repose toutefois sur l'identification de la cause (et son traitement si possible) et l'utilisation des antalgiques.

1. Modalités d'utilisation des traitements antalgiques

Les règles de l'OMS sont applicables :

- palier adapté : la puissance de la molécule choisie doit être adaptée à l'intensité douloureuse. Il est théorique de débiter au palier I mais dans la pratique, il est souvent proposé d'utiliser le palier I pour les douleurs faibles, le palier II pour les douleurs modérées à fortes, éventuellement le palier III d'emblée pour les douleurs intenses ;
- traitement par voie orale en première intention (sauf en situation d'urgence, où la rapidité d'action de la première administration est un facteur important) ;
- posologie par prise efficace ;
- administration à horaire fixe en fonction de la durée d'action du produit, en couvrant les 24 heures (dans le respect de la posologie maximale/jour) ;
- respect des contre-indications ;

– individualisation du traitement : tenir compte des antécédents de mauvaise tolérance médicamenteuse, des situations à risque (insuffisance rénale, hépatique...), prévention des effets indésirables ;

– évaluation régulière de l'efficacité et de la tolérance : recul nécessaire à respecter avant de changer un traitement de fond (24-48 h pour le palier I, v. tableau 3 pour les opiacés) et recul nécessaire lié au délai d'action lors des crises ;

– modification du traitement si non efficace : traitement de fond (passage au palier supérieur ou adaptation des posologies si palier III) et traitement en urgence (si rythme et posologie maximaux, changement/addition de molécule).

Remarque : si un traitement est mal conduit (posologie par prise insuffisante ou administration au coup par coup lors des pics douloureux), il n'est pas possible de conclure avec certitude à une inefficacité ; reprendre ce traitement de manière adéquate n'est pas une erreur.

Le recours au palier III se justifie en cas de douleur intense ou d'échec du palier II (bien conduit).

Pour les douleurs instables (variation spontanée de l'intensité de grande amplitude) ou de durée brève attendue (quelques heures ou quelques jours) l'utilisation de forme galénique d'action courte est recommandée.

En situation d'urgence : la voie injectable permet d'obtenir des soulagements rapides. Morphine, péthidine et nalbuphine peuvent être utilisées (AMM, forme IV). La morphine est la molécule de première intention (sauf intolérance connue).

Les indications habituelles de la morphine aux urgences sont : douleur aiguë intensité $\geq 6/10$ à EVA, douleur persistante (EVA > 3) sous palier II, douleurs coronaires ou vasculaires EVA > 3, gestion de certains actes douloureux.

Le processus de titration IV est décrit précédemment. Il permet en moyenne d'obtenir le soulagement en 12 minutes.

Dans les douleurs aiguës persistantes, la voie orale doit être utilisée en première intention. Les molécules disponibles (AMM) sont la morphine et la buprénorphine. La morphine est la molécule de première ligne.

Les indications habituelles concernent : les douleurs traumatiques, fractures et tassement ostéoporotiques, les radiculalgies, les arthrites infectieuses, les douleurs viscérales, le zona en phase aiguë.

Les paliers III ne sont pas indiqués pour les céphalées et migraines et les douleurs idiopathiques et psychogènes.

Les règles d'utilisation de la morphine sont : indication si échec du palier II ou douleur intense d'emblée, prescription initiale en cure courte (7 jours maximum), le schéma de titration par voie orale tel que décrit précédemment ne nécessite pas d'hospitalisation, l'utilisation de forme orale LI pour démarrer le traitement permet une meilleure sécurité, le traitement doit être adapté à la pathologie, à l'efficacité (cf. objectifs), aux effets secondaires (évaluation au J2-J3 et ajustement si nécessaire).

2. Autres traitements

Dans toutes ces situations, penser à :

- traiter l'inflammation si elle existe ;
- utiliser des orthèses d'immobilisation (traumatologie...) ;
- utiliser les techniques de physiothérapie, le massage pour des problématiques ostéo-articulaires et musculaires ;
- faire une kinésithérapie précoce devant une situation à risque d'évolution vers une limitation fonctionnelle ou une réduction d'activité (prévention chronicité +++).

Douleur neuropathique

De nombreuses douleurs aiguës sont en relation avec une atteinte neurologique périphérique (racines, tronc) avec phénomènes inflammatoires liés à des conflits ou compressions, une infection virale, des étirements ou des sections traumatiques.

Dans les premiers jours ou semaines d'évolution, ces douleurs répondent habituellement aux antalgiques : application de la stratégie OMS douleur aiguë. Le tramadol, qui agit sur la composante nociceptive et neuropathique, est un traitement de choix à ce stade.

En cas d'échec ou si une composante neuropathique de la douleur reste au premier plan, il devient nécessaire d'utiliser un traitement des douleurs neuropathiques chroniques.

Douleurs psychogènes

Elles peuvent se traduire par des manifestations douloureuses aiguës, en particulier viscérales.

Le diagnostic est souvent difficile. Elles relèvent d'une prise en charge adaptée : psychothérapie ± psychotropes.

Stratégie de prise en charge d'une douleur chronique

Douleurs cancéreuses

Les douleurs liées au cancer sont un modèle de douleur chronique en relation avec une lésion persistante.

Le traitement de la cause (cancer ou complication du cancer) est fondamental mais les antalgiques sont la pierre angulaire de la prise en charge de la douleur.

La prise en charge est globale, associant les traitements spécifiques et les traitements non spécifiques du cancer (soins de support – dont la prise en charge de la douleur fait partie).

1. Paramètres d'évaluation

La stratégie OMS, basée sur une escalade thérapeutique en fonction de l'intensité, a fait ses preuves : 80 % des patients peuvent être soulagés avec cette attitude.

Le traitement de fond est efficace si le sommeil est respecté, la douleur habituelle au repos est d'intensité faible, les mouvements, les activités habituelles sont possibles et non limités, il existe moins de 4 accès douloureux (AD) par jour et les effets indésirables sont absents ou minimes.

Le traitement des accès douloureux est efficace s'il soulage au moins 30 à 50 % de la douleur.

Tant que ces objectifs ne sont pas atteints et tant qu'il n'existe pas d'effet indésirable limitant, le traitement doit être adapté.

2. Stratégie OMS (encadré 3)

Environ 80 % des patients présentent au moins une douleur nociceptive.

Les règles OMS d'utilisation des antalgiques décrites précédemment ont initialement été décrites pour les douleurs cancéreuses.

3. Stratégie OMS de traitement des douleurs d'origine cancéreuse

Traitement de fond, traitement de secours

La douleur cancéreuse est en général permanente, continue.

Le traitement de fond assure la couverture antalgique/24 heures et contribue à la qualité de vie du patient s'il est efficace (cf. objectifs).

Même si le traitement de fond est efficace, il persiste des accès douloureux. Ceux-ci surviennent de façon spontanée ou en relation avec les actions de la personne (mouvement, alimentation, élimination...).

Tant qu'il existe 4 accès douloureux ou moins par jour, le traitement de fond est jugé satisfaisant, sinon il faut l'adapter.

Avec un traitement de fond efficace, 50 à 80 % des patients présentent 1 à 5 accès par jour.

Initiation d'un traitement de palier III

Le passage au palier III se justifie après échec du palier II ou d'emblée en cas de douleur intense.

La morphine orale reste le médicament de première intention. L'oxycodone orale et le fentanyl TTS sont des options.

La titration par morphine orale a été décrite précédemment.

Le traitement doit être adapté tant que l'objectif optimal n'est pas atteint (pas de dosage maximal).

En cas d'échec du traitement (effet secondaire limitant), il est possible de changer de molécule ou de modifier la voie d'administration.

Traitement de la composante neuropathique

Environ 30 % des patients présentent au moins une douleur neuropathique. Comme ces douleurs ne répondent pas forcément aux opiacés, il faut rapidement associer un traitement adapté et ne pas oublier une corticothérapie dans les situations de compression des structures nerveuses.

À chaque palier, il est recommandé d'associer des co-antalgiques si nécessaire : corticoïdes, bisphosphonates, traitement des douleurs neuropathiques, traitement d'une anxiété ou d'une dépression associée.

Douleur chronique non cancéreuse

1. Paramètres d'évaluation d'un traitement

L'intensité est un paramètre de l'évaluation du traitement (intensité habituelle, minimale, maximale des 7 derniers jours) mais n'est pas l'objectif principal.

La reprise d'activités, la diminution des limitations et de l'incapacité, la diminution du handicap sont les objectifs habituels.

S'il existe de nombreuses échelles ou modalités d'évaluation par pathologie, il est possible de fixer comme objectif réaliste pour un douloureux chronique :

- une intensité douloureuse habituelle comparable à la douleur ressentie dans les « bons moments » avant la prise en charge ;
- le retour (amélioration) de la capacité à faire les activités limitées ou impossibles avant le début de la prise en charge.

L'évaluation du résultat se fait à partir du 3^e ou du 6^e mois.

Les évaluations intermédiaires servent à adapter les traitements médicamenteux, à vérifier l'adhésion au projet thérapeutique, à vérifier les progrès...

2. Prise en charge bio-psycho-sociale

Dans la douleur chronique non cancéreuse, il n'existe pas de médicament ou de technique miracle. La prise en charge est globale, souvent pluridisciplinaire. C'est l'association de traitements visant les problématiques biologiques, psychologiques et sociales qui permet d'obtenir un soulagement satisfaisant.

L'éducation du patient est un processus fondamental dans la prise en charge :

- des explications doivent être données, permettant à la personne d'avoir une représentation adaptée de son problème de douleur chronique ;
- le fait de partager la même grille de lecture va faciliter la discussion avec le patient dans la définition du projet thérapeutique.

L'adhésion à la prise en charge s'obtient par une attitude qui ne remet pas en cause la réalité de la douleur et par une relation de bonne qualité.

Composante nociceptive : il peut exister une part nociceptive dans les douleurs chroniques. Parfois elle est au premier plan (rhumatismes inflammatoires...).

Les antalgiques sont utilisés selon les règles de l'OMS avec certains aménagements :

- sauf indications particulières, limiter les AINS au long cours,
- escalade thérapeutique limitée au palier I et au palier II,
- en raison du caractère fluctuant de la douleur, l'évaluation se fait avec un recul d'au moins 7 jours.

Si les antalgiques n'apportent pas de soulagement notable, il faut savoir les arrêter. Ici, l'escalade thérapeutique n'est pas la règle.

Le recours au palier III est possible. La morphine et la buprénorphine peuvent être utilisées (AMM, formes orales) ; la morphine est

4. Antalgiques de palier III dans les douleurs chroniques non cancéreuses

- Pourront être traités : les douloureux chroniques non (ou insuffisamment) soulagés par les thérapeutiques usuelles.
- Le traitement sera envisagé après évaluation exhaustive, pluridisciplinaire, avec avis psychiatrique.
- Ne seront pas traités les patients :
 - dont les symptômes ne sont pas médicalement expliqués,
 - qui présentent des troubles caractériels sévères, des antécédents de toxicomanie.
- La mise en route du traitement est :
 - morphine orale LP : 20 à 60 mg/j (dosage à adapter si patient fragile),
 - pas de prescription d'interdose de morphine LI.
- Prescription de palier I pour les pics douloureux,
- évaluation régulière au moins à J14 et J28 (adaptation de posologie, effet indésirable).
- L'adaptation des posologies se fait :
 - tant que l'objectif fixé conjointement au préalable n'est pas atteint,
 - en majorant la dose journalière par palier de 50 %,
 - en prévenant systématiquement de la constipation.

la molécule de première ligne, les recommandations de Limoges (**encadré 4**) résument la sélection des patients et l'utilisation de la morphine pour les douleurs chroniques rhumatologiques. Elles peuvent être appliquées aux autres douleurs chroniques.

Composante neuropathique : une douleur neuropathique méconnue est une cause fréquente de douleur chronique rebelle. Le diagnostic est clinique et parfois difficile.

Le questionnaire DN4 est un outil validé qui facilite l'identification des DN pour les non-experts. Il est habituel de considérer le diagnostic de DN à partir de 4 réponses positives sur ce questionnaire (sensibilité : 82,9 %, spécificité : 89,9 %).

Les traitements médicamenteux sont des traitements au long cours exposant à un risque d'effets secondaires. La décision de traiter est prise avec le patient en fonction :

- de l'existence d'une douleur neuropathique ;
- de l'intensité de la composante permanente (quand elle existe) ;
- de la durée et du rythme des crises douloureuses (quand elles existent) ;
- de l'existence d'une allodynie et la gêne quotidienne qu'elle entraîne ;
- du retentissement de la douleur sur le sommeil, les activités.

Ces différents éléments définissent les objectifs du traitement. Celui-ci diffère selon le contexte (nouvelle formulation) :

- quand la douleur est localisée dans le territoire d'une racine ou d'un tronc, ou d'un membre fantôme, la TENS est une technique de choix ;
- les dernières recommandations au niveau européen conseillent en première ligne les antidépresseurs tricycliques, la prégabaline et la gabapentine (qui n'a pas l'AMM en France pour toutes les indications) ;
- pour les douleurs post-zostériennes ou de polyneuropathies, le tramadol est également cité comme première ligne possible.

En pratique, il convient de commencer avec une seule molécule. Le choix est dicté par les contre-indications ou les effets indésirable(s) qu'il est souhaitable d'éviter. La posologie est majorée par paliers, jusqu'à l'efficacité ou jusqu'au « plafond » de posologie (**tableau 4**).

Le recul nécessaire pour juger du traitement est variable. Le délai d'action variant de quelques jours à 1 mois pour une posologie donnée, seul un recul de 1 mois permet d'affirmer l'absence d'effet. Quand la posologie efficace (et bien tolérée) a été trouvée, le traitement est maintenu pendant 3 à 6 mois. Ensuite, il sera diminué par paliers jusqu'à l'arrêt ou jusqu'à la mise en évidence d'une posologie minimale efficace.

Place des techniques physiques : les techniques passives ou qui rendent le patient dépendant d'un thérapeute sont à éviter dans la prise en charge des douleurs chroniques.

Si la chaleur ou le froid apportent un soulagement, il faut rendre le patient autonome dans la gestion de ces techniques.

La place des orthèses se discute au cas par cas.

La reprise progressive d'activités de loisirs ou physiques est fondamentale dans la prise en charge. Cette réactivation se fait par paliers, en respectant la règle de la non-douleur. Elle peut être réalisée par le patient (conseils écrits, explications à la consultation) ou guidée dans le cadre d'une prise en charge en kinésithérapie.

Place des traitements psychologiques : la prise en charge des douleurs psychogènes relève de la psychothérapie et/ou des psychotropes. La difficulté majeure est de faire accepter cette démarche au patient.

Les prises en charge en thérapie cognitivo-comportementale (individuel, groupes de patients) sont très utiles dans les douleurs chroniques rebelles. Elles nécessitent des experts formés.

Prise en charge sociale : la dimension sociale est très importante dans la douleur chronique et ne doit pas être oubliée. En cas de conflit, et après accord du patient, les liaisons avec les médecins-conseils ou le médecin du travail sont fondamentales.

TABLEAU 6

Posologie

nom	Voie d'administration	Délai minimum d'action	Posologie de départ (µg)	Remédication lors d'une crise	Paliers de dose
Actiq	buccale	30 min	200	non	200 400 600 800 1200 1600
Abstral	buccale	15 min	100	oui	100 ± 100 200 ± 100 300 ± 100 400 ± 200 600 ± 200 800
Effentora	buccale	30 min	100	oui	100 ± 100 200 ± 200 400 ± 200 600 ± 200 800
Instanyl	nasale	10 min	50	oui	50 ± 50 100 ± 100 200 ± 200 400
Pecfent	nasale	30 min	100	non	100 100 + 100 400 800

Tableau réalisé à partir de RCP Vidal et données EMEA pour Pecfent.

Accès douloureux paroxystique d'une douleur cancéreuse

Cette situation correspond à la survenue de crises douloureuses, spontanées ou provoquées (mobilisation, déglutition...) alors que la douleur cancéreuse de fond est contrôlée (**encadré 3**)

1. Paramètres d'évaluation

L'efficacité d'un traitement de crise se juge sur le soulagement ou la diminution du score d'intensité douloureuse. Idéalement, dans la « vraie vie », le traitement doit rendre la douleur absente ou légère (4/10 ou moins sur une échelle numérique). Dans les essais cliniques, le traitement est jugé efficace quand le soulagement correspond au moins à 33% de diminution de l'intensité douloureuse. Certains auteurs recommandent 50% de soulagement.

Bien entendu, il faut évaluer avant et après la mise en œuvre d'un traitement la nature, la cinétique, le caractère spontané ou non, l'intensité de l'accès douloureux paroxystique, le soulagement obtenu pour construire la stratégie médicamenteuse et non médicamenteuse la plus adaptée.

2. Stratégies médicamenteuses du traitement

Utilisation des interdoses : les patients concernés par les accès douloureux paroxystiques ne sont pas naïfs de traitements opiacés, ils ont suivi le processus de titration. Il est possible pour les accès douloureux paroxystiques de continuer à utiliser les interdoses, par voie orale (formes de morphine et oxycodone à libération immédiate). Les éventuels effets indésirables sont théoriquement connus, car les patients ont déjà reçu ces produits à ce dosage. L'inconvénient théorique de cette stratégie est que ces formes galéniques (voie orale) agissent en 45 min environ, avec une durée d'action qui peut aller jusqu'à 4 heures, ce qui parfois n'est pas adapté à la cinétique temporelle des accès douloureux paroxystiques.

Utilisation de fentanyl transmuqueux : différentes formes de fentanyl transmuqueux (**tableau 6**) ont été développées pour le traitement des accès douloureux paroxystiques avec l'avantage théorique d'avoir une cinétique d'action adaptée au profil temporel des accès douloureux paroxystiques. L'inconvénient, si les patients ne sont pas traités par fentanyl transdermique, est le fait de ne pas savoir si le fentanyl sera bien toléré ou non.

L'AMM de ces différents produits est précise :

- douleur cancéreuse contrôlée par un traitement de fond ;
- patients sous traitement de palier III (c'est à dire au moins 60 mg morphine orale ou 30 mg d'oxycodone orale ou 8 mg d'hydromorphone orale par jour ou 25 µg/h de fentanyl transdermique) avec un recul d'une semaine ;
- utilisation au maximum pour 4 accès douloureux paroxystiques par jour en respectant au moins 4 heures entre le traitement de chacun.
- produits nécessitant une titration : recherche de la posologie efficace et bien tolérée pour traiter l'accès douloureux paroxystique ;
- produits non substituables, même s'ils semblent très voisins, la passage d'un produit à un autre nécessite de refaire le processus de titration à partir de la posologie de départ.

Le processus de titration est relativement simple :

- prise du traitement lors d'un accès douloureux paroxystique ;
- dose de départ indépendante du traitement de fond
- pour certains produit, possibilité de reprendre une unité thérapeutique si elle est bien tolérée et non efficace au delà du délai minimum d'action, pour une même crise.
- si bien toléré et non efficace, passage à un dosage supérieur pour la crise suivante
- posologie maximale définie pour chacun de ces produits. Si l'accès douloureux paroxystique n'est pas soulagé à ce dosage, échec de la titration.

Ces produits étant différents, même si ils ont des galéniques qui semblent voisines, il est nécessaire de les décrire en utilisant les noms commerciaux. •

Th. Delorme n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêts.

POUR EN SAVOIR +

- Chvetzoff G. Prise en charge de la douleur induite par les gestes techniques en cancérologie. Rev prat 2006;56(18):2004-9.
- Attal N, Grueau G, Haanpaa, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol 2006;13:1153-69.
- Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain 2005;114:29-36.
- McQuay H and Moore A Editors. An evidence-based resource for pain relief. Oxford University Press 1999. Part II : Acute pain (pp 51-187).
- Société française d'anesthésie et réanimation. Modalité de la sédation et/ou analgésie en situation extra-hospitalière. Conférence d'experts Ann Fr Anesth Reanim 2000;19:56-62. www.sfar.org
- Perrot S, Bannwarth B, Bertin P, et al. Utilisation de la morphine dans les douleurs rhumatologiques non cancéreuses : les recommandations de Limoges. Rev Rhum 1999;66:651-7.
- Krakovski I et al. Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations 2002 sur les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte. Mise à jour. Version intégrale téléchargeable : www.fnclcc.fr (rubrique SOR).
- Afssaps. Recommandations de bonne pratique : Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte. Juin 2010.
- Martinez V et al. « Les douleurs neuropathiques chroniques. Diagnostic, évaluation, traitement en médecin ambulatoire. Recommandation pour la pratique clinique de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur » Neurologie n°113 vol 13 janvier 2010 p 16-31.
- Davies et al. Eur J Pain. 2009 : The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland
- Haugen et al (European Palliative Care Research Collaborative - EPCRC). Pain. 2010 : Assessment and classification of cancer breakthrough pain: a systematic literature review.
- HAS. Bon usage du médicament : Les médicaments des accès douloureux paroxystiques du cancer. Mars 2010.